

[print](#) | [export](#)

Publication number: CN1403084 A
Publication country: CHINA
Publication type: UNEXAMINED APPLIC. OPEN TO PUBLIC INSPECTION
Publication date: 20030319
Application number: CN20021015931
Application date: 20020606
Priority: CN20021015931 20020606 ;
Assignee: WUHAN HUALONG BIOLOGICAL PHARMACEUTICAL CO LTD ;
Assignee^{std}: WUHAN HUALONG BIOLOG PHARMACEU ;
Inventor: XUELUN YIN ;
Inventor^{std}: YIN XUELUN ;
International class¹⁻⁷: A61K31/522 ; A61P31/22 ;
International class⁸: A61K31/519 20060101 I C ; A61K31/522 20060101 I A ; A61P31/00 20060101 I C ; A61P31/22 20060101 I A ;
Title: Ganciclovir injection and its production process
Abstract: The present invention discloses Ganciclovir injection as one new Ganciclovir form and its production process. The production process includes dissolving Ganciclovir as the active materials; adding medicinal carrier isotonic agent for dissolving Ganciclovir completely; regulating pH to 7.0-8.0; adding injection water to requirement amount; ultrasonic filtering; packing and autoclaving; and inspection and packing. The carrier isotonic agent in the present invention is sodium chloride or balanced salt solution. The present invention has reasonable and simple technological path.

Cited by: WO05051286 A2 ;

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/522

A61P 31/22



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02115931.9

[43] 公开日 2003 年 3 月 19 日

[11] 公开号 CN 1403084A

[22] 申请日 2002.6.6 [21] 申请号 02115931.9

[71] 申请人 武汉华龙生物制药有限公司

地址 430030 湖北省武汉市桥口宝丰路 1 号
商务大楼 17 楼

[72] 发明人 殷学伦

[74] 专利代理机构 武汉开元专利代理有限责任公
司

代理人 俞 鸿

权利要求书 1 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 更昔洛韦注射液及其生产方法

[57] 摘要

本发明公开了一种更昔洛韦注射液的生产方法, 提出一种更昔洛韦的新制剂。 本发明更昔洛韦注射液的生产方法是: (1) 将活性原料更昔洛韦加 35℃ ~ 45℃ 注射水溶解; (2)、将药用载体等渗剂与步骤(1)的更昔洛韦水溶液混合, 使更昔洛韦彻底溶解; (3)、调步骤(2)溶液的 pH 值为 7.0 - 8.0; (4)、加注射用水至全量; (5)、用超滤器滤除热原; (7)、分装后, 高压灭菌; (8)、检验包装。 本发明载体等渗剂是氯化钠或平衡盐溶液。 本工艺路线合理, 简单。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

1、更昔洛韦注射液的生产方法，其特征步骤是：

- (1) 将活性更昔洛韦在加 35℃~45℃ 注射用水溶解；
- (2) 将药用载体等渗剂与步骤 (1) 的更昔洛韦水溶液混合，使更昔洛韦彻底溶解；
- (3) 调步骤 (2) 溶液的 PH 值为 7.0~8.0；
- (4) 加注用水至全量；
- (5) 用超滤器超滤除热源；
- (6) 测 PH 值后，用膜过滤；
- (7) 分装后，高压灭菌；
- (8) 检验包装。

2、如权利要求 1 所述更昔洛韦注射液的生产方法，其特征是所述载体等渗剂是氯化钠或氯化钾或氯化镁或葡萄糖或氯化钙。

3、如权利要求 1 所述更昔洛韦注射液的生产方法，其特征是活性原料更昔洛韦与等渗剂的重量为配比较 0.5~1.5:8.5~9.5。

4、如权利要求 1 所述更昔洛韦注射液的生产方法，其特征是高压灭菌温度为 110~120℃，时间 25~35 分钟。

5、如权利要求 1 所述更昔洛韦注射液，其特征是它包括活性原料更昔洛韦及药用载体，更昔洛韦与药用载体的重量配比为 1: 2000~1: 500。

6、如权利要求 5 所述更昔洛韦注射液，其特征是药用载体包括等渗剂，注射用水。

7、如权利要求 6 所述更昔洛韦注射液，其特征是在于更昔洛韦与等渗剂的重量配比为 0.5~1.5:8.5~9.5。

8、如权利要求 6 所述更昔洛韦注射液，其特征是在于等渗剂可选择氯化钠或平衡盐溶液。

更昔洛韦注射液及其生产方法

技术领域

本发明属于药品大输液的生产方法，具体涉及更昔洛韦注射液的生产方法。

背景技术

更昔洛韦，化学名为 9—(1,3—二羟基—2—丙氧甲基)—鸟嘌呤，具有广谱抗菌疱疹病毒 (HSV) 活性，对 6 种疱疹病毒有明显的抑制作用，是第一个治疗人体巨细胞病毒 (CMV) 感染的有效抗病毒药物。我国疱疹病毒感染发病率高，仅 HSV-II 感染引起生殖器疱疹接近 40 万人；而 CMV 在成人的感染率达 50-80%，器官移植病人约 30-50% 由 CMV 感染导致手术失败或病人死亡；孕妇分娩时胎盘传播感染，婴幼儿后天感染发病率也很高。目前市场上只有更昔洛韦注射用冻干针剂，眼内埋植剂和 0.5% 眼膏，尚没有更昔洛韦注射液。

发明内容

本发明的目的在于研制提出更昔洛韦注射液的生产方法，提出一种更昔洛韦的新制剂。

本发明更昔洛韦注射液的生产方法是：(1) 将活性原料更昔洛韦加 35℃~45℃ 注射水溶解；(2)、将药用载体等渗剂与步骤 (1) 的更昔洛韦水溶液混合，使更昔洛韦彻底溶解；(3)、调步骤 (2) 溶液的 PH 值为 7.0—8.0；(4)、加注射用水至全量；(5)、用超滤器滤除热原；(7)、分装后，高压灭菌；(8)、检验包装。本发明载体等渗剂是氯化钠或平衡盐溶液。活性原料更昔洛韦与等渗剂的重量配比为：0.5~1.5:8.5~9.5。

具体实施方式

依据本发明的技术方案：生产更昔洛韦氯化钠注射液，以全量 1000ml 注射液为例，更昔洛韦 1g，氯化钠 9g，氢氧化钠 1mol/L；更昔洛韦 0.5g，氯化钠 9g，氢氧化钠 1mol/L，按照附图的工艺路线生产—对工艺进行研究：

1、更昔洛韦与氯化钠的相容性试验

为了选择更昔洛韦注射液的载体，我们选择生理盐水作为更昔洛载体，并对更昔洛韦与氯化钠的相容性进行不同温度条件的试验，结果见表2。

表2 更昔洛韦与氯化钠的相容性试验结果（10天）

条件	0时				10天			
	氯化钠量		更昔洛韦量		氯化钠量		更昔洛韦量	
	PH	(%)	(%)	澄明度	PH	(%)	(%)	澄明度
光 (4700LX)	7.5	99.50	103.40	无色澄明	7.7	100.80	102.19	无色澄明
40℃	7.5	99.50	103.40	无色澄明	7.3	99.50	102.79	无色澄明
60℃	7.5	99.50	103.40	无色澄明	7.4	98.50	102.11	无色澄明

上述表明氯化钠对更昔洛韦含量无明显影响。

2、光、热对更昔洛韦氯化钠注射液的影响试验，结果见表3

表3 光、热影响试验结果

条件	灭菌前			灭菌后			10天		
	更昔洛韦 (%)	NaCl (%)	有关物 质(%)	更昔洛 韦(%)	NaCl (%)	有关物 质(%)	更昔洛 韦(%)	NaCl (%)	有关物 质(%)
光 (4700LX)	102.60	105.0	0.47	102.0	104.6	0.49	101.60	104.7	0.49
40℃	102.60	105.0	0.47	102.0	104.6	0.49	100.94	105.1	0.49
60℃	102.60	105.0	0.47	102.0	104.6	0.49	100.91	104.8	0.49

上表表明光、热对注射液中更昔洛韦和氯化钠的含量无明显影响。

3、不同PH对更昔洛韦影响试验。

表4 不同PH对更昔洛韦含量及相关物质的影响试验结果

序 号	高压前				高压后			
	PH	UA 252A 值	含 量 mg/ml	有关物质 (%)	PH	UA 252A 值	含 量 mg/ml	有关物质 (%)
1	1.0	0.526	0.9948	1.09	0.9	0.326	0.3162	60.28
2	1.9	0.537	1.0091	1.06	1.7	0.508	0.8401	15.83
3	2.9	0.535	1.0080	1.00	2.8	0.533	0.9687	3.78
4	4.0	0.532	0.9894	0.90	3.9	0.533	0.9989	1.09
5	5.0	0.530	1.0043	0.66	4.8	0.531	1.0064	1.01
6	5.9	0.545	1.0063	0.49	5.7	0.546	1.0075	0.48
7	7.0	0.546	1.0010	0.48	6.8	0.546	1.0073	0.49

8	7.9	0.531	0.9997	0.48	7.6	0.529	1.0053	0.49
9	9.0	0.523	0.9929	0.93	8.9	0.528	0.9235	1.10
10	9.9	0.510	0.9811	0.94	9.8	0.512	0.9677	1.38
11	11.0	0.496	0.9685	0.92	10.8	0.492	0.9584	1.56
12	12.0	0.450	0.9615	1.05	11.7	0.455	0.9505	1.91

据文献报道更昔洛韦在 25℃时在水中的溶解度为 4.3mg/ml, 注射用更替更昔洛韦针剂的 pH 值为 11 是为了增加更昔洛韦的溶解度。但在大输液中, pH 超过 8 就对人体血管有刺激, 所以更昔洛韦氯化钠注射液的 pH 值应控制在 pH8.0 以下, 我们在工艺研究中发现 pH 值低于 7.0 以下 (1mg/ml) 的更昔洛韦氯化钠注射液在 5℃条件下有针状结晶析出, 但 0.5mg/ml 未见此种现象。在不同 pH 条件下, 更昔洛韦水溶液通过 (115℃, 30min) 对更昔洛韦含量的影响实验, pH 在 6、7、8 时更昔洛韦水溶液紫外线扫描和 HPLC 测定含量没有变化及相关物质在 0.5%以下。在 PH1-6 和 PH11-12 是紫外线扫描和 HPLC 含量测定得有所下降, 相关物质增加。因此工艺选用 PH7.0-8.0 之间。

4、更昔洛韦氯化钠注射液除内毒素方法的研究。

内毒素大部分是由生产所需的原、辅料带入, 为了控制内毒素, 每步都需严格的按 GMP 操作规范进行。为了防止内毒素污染产品, 一般在配液过程中加活性炭去处内毒素。在更昔洛韦氯化钠液工艺中, 我们采用超滤方法去除内毒素, 并与活性炭除内毒素方法进行了比较。结果见表 5、表 6。

(1) 用药用活性炭除内毒素

按常规活性炭除内毒素的方法: 药用活性炭干烤 280℃, 2 小时活化。按 0.5%量加入到配好药液中加热煮沸 1 小时。过滤去掉活性炭。再用 0.45 μm 除菌过滤、分装, 测主药的含量和内毒素。结果见表 5

表 5 药用活性炭除内毒素试验结果

编号	吸附前		吸附后		更昔洛韦降低 (%)	更昔洛韦平均降低 (%)
	更昔洛韦量 (mg/ml)	内毒素	更昔洛韦量 (mg/ml)	内毒素		
1	0.9921	±	0.3171	--	68.04	68.79
2	0.9962	±	0.3095	--	68.93	
3	0.9932	±	0.3038	--	69.41	

(2) 超滤法除内毒素试验:

用 5000MW 膜超滤器进行超滤, 先将超滤器用热注射用水洗涤至中

性, 在将药液进行超滤, 收集超滤液, 再用 0.45 μ m 膜除菌分装, 测主药含量和内毒素, 结果见表 6。

表 6 用 5000MW 膜超滤器除内毒素结果

编号	吸附前		吸附后		更昔洛韦降低 (%)
	更昔洛韦量 (mg/ml)	内毒素	更昔洛韦量 (mg/ml)	内毒素	
1	0.9921	+	1.0036	--	0
2	0.9962	+	0.9973	--	0
3	0.9932	+	1.0043	--	0

通过以上试验, 用活性碳吸附内毒素时更昔洛韦吸附率为 68.79%, 内毒素为阴性; 用超滤方法去除内毒素为阴性, 更昔洛韦损失率为 0%。此试验证明超滤法优于活性碳法, 所以我们在工艺中采用 5000MW 膜超滤膜去除内毒素。

(3) 灭菌时间、温度对更昔洛韦含量影响试验:

大输液采用高压灭菌, 我们用 2 个温度和 2 个时间进行灭菌, 结果见表 7、表 8。

表 7 115℃ 30min 灭菌试验结果

编号	更昔洛韦含量 (mg/ml)		灭菌后无菌试验	
	灭菌前	灭菌后	细菌	霉菌
1	0.9921	0.9838	--	--
2	0.9962	0.9900	--	--
3	0.9932	0.9931	--	--

表 8 121℃ 20min 灭菌试验结果

编号	更昔洛韦含量 (mg/ml)		灭菌后无菌试验	
	灭菌前	灭菌后	细菌	霉菌
1	0.9921	0.9743	--	--
2	0.9962	0.9932	--	--
3	0.9932	0.9776	--	--

结果表明, 两种温度、两种时间对更昔洛韦含量为明显影响, 无菌试验检查结果均为阴性。

通过对光、热稳定性试验以及除内毒素方法和灭菌条件的研究, 更昔洛韦氯化钠注射液制备工艺定为: PH 值在 7.0-8.0 之间, 用 5000MW 超滤膜去热内毒素, 采用 115℃ 30min 灭菌。

七、按照上述工艺三批小样结果。

1) 按处方 1 制备 3 批样品结果见表 9:

表 9 250ml:250mg 三批小样结果								
编号	澄明度	不溶微粒	更昔洛韦量	氯化钠含量	内毒素	PH	有关物质	
			(%)	(%)			无菌	(%)
4	无色澄明	合格	105.18	98.0	--	7.4	--	0.53
5	无色澄明	合格	102.22	99.1	--	7.6	--	0.51
6	无色澄明	合格	103.97	101.1	--	7.5	--	0.50

上述三批试验结果基本一致。

2) 按处方 2 制备 3 批小样结果见表 10:

表 10 100ml:50mg 三批小样结果								
编号	澄明度	不溶微粒	更昔洛韦量	氯化钠含量	内毒素	PH	有关物质	
			(%)	(%)			无菌	(%)
7	无色澄明	合格	102.25	101.2	--	7.6	--	0.51
8	无色澄明	合格	102.22	99.8	--	7.7	--	0.51
9	无色澄明	合格	103.97	102.3	--	7.5	--	0.50

上述三批试验结果基本一致。

八、三批放大试验结果, 见表 11、12。

表 11 250ml:250mg 三批大样结果								
编号	澄明度	不溶微粒	更昔洛韦量	氯化钠含量	内毒素	PH	有关物质	
			(%)	(%)			无菌	(%)
10	无色澄明	合格	102.39	100.1	--	7.6	--	0.50
11	无色澄明	合格	99.27	99.5	--	7.5	--	0.48
12	无色澄明	合格	99.35	100.0	--	7.7	--	0.48

以上三批均符合质量标准。

表 12 100ml:50mg 三批大样结果								
编号	澄明度	不溶微粒	更昔洛韦量	氯化钠含量	内毒素	PH	有关物质	
			(%)	(%)			无菌	(%)
13	无色澄明	合格	98.66	100.7	--	7.7	--	0.48
14	无色澄明	合格	102.91	99.6	--	7.6	--	0.49
15	无色澄明	合格	103.77	101.8	--	7.5	--	0.48

以上三批均符合质量标准。

三批小试验结果基本一致, 三批中试与小试结果一致, 均符合质量标准, 因此此工艺证明合理可信。

稳定性研究的试验资料

本品为更昔洛韦氯化钠的灭菌水溶液, 含更昔洛韦 ($C_9H_{13}N_5O_4$) 及氯化钠应为标示量的 90.0—110.0%。

一、试验条件与方法

1、加速试验：取编号 13、编号 14、编号 15 批样品，置 40℃ 恒温箱中进行试验，于试验第 1、2、3、4、5 个月末取样，按稳定性检测项目进行检测。

2、长期试验：取编号 13、编号 14、编号 15 批样品，置 25℃ 条件下（生化培养箱中）进行试验，于试验第 3、5、6、9、12、18、24 个月末取样，按稳定性检测此项目进行检测。

二、检测项目

性 状：检查试验样品外观色泽及澄明度变化。

含量测定：测定试验样品中更昔洛韦和氯化钠的含量。

有关物质的检查：检查试验样品中的有关物质。

pH 值测定：测定试验样品的 pH 值。

细菌内毒素：检查试验样品中的不溶性微粒。

三、试验结果

1、加速试验

编号 13、14、15 三批样品，经 40℃ 加速试验 5 个月，上述检测指标无明显变化，质量基本稳定，试验结果见表 1。

2、长期试验

编号 13、14、15 三批样品，经 25℃ 长期试验 5 个月，上述检测指标均无明显变化，质量基本稳定，试验结果见表 2。

四、结论 更昔洛韦氯化钠注射液经加速试验 5 个月和长期试验 5 个月，性状、含量、有关物质及 PH 值等均无明显变化。

表 1 更昔洛韦氯化钠注射液加速试验结果

编号	试验时间		更昔洛韦		氯化钠		不溶性	
	(月)	性 状	含量 (%)	有关物质	含量 (%)	PH 值	内毒素	微粒
13	0	无色澄明液体	98.66	0.48	100.7	7.7	--	合格
	1	无色澄明液体	100.33	0.48	99.8	7.5	--	合格
	2	无色澄明液体	100.00	0.48	100.2	7.5	--	合格
	3	无色澄明液体	100.21	0.50	101.2	7.5	--	合格
	5	无色澄明液体	99.56	0.50	98.3	7.5	--	合格
	6	无色澄明液体	99.30	0.50	99.7	7.6	--	合格
	0	无色澄明液体	102.91	0.49	99.6	7.6	--	合格
	1	无色澄明液体	101.08	0.48	100.2	7.6	--	合格

14	2	无色澄明液体	100.99	0.48	100.0	7.6	--	合格
	3	无色澄明液体	100.24	0.48	99.8	7.6	--	合格
	4	无色澄明液体	99.00	0.51	99.9	7.6	--	合格
	5	无色澄明液体	99.36	0.51	100.2	7.7	--	合格
15	0	无色澄明液体	103.79	0.48	101.8	7.5	--	合格
	1	无色澄明液体	104.43	0.54	101.0	7.5	--	合格
	2	无色澄明液体	101.04	0.48	99.7	7.5	--	合格
	3	无色澄明液体	101.31	0.48	99.5	7.5	--	合格
	5	无色澄明液体	100.08	0.51	99.8	7.5	--	合格
	6	无色澄明液体	100.26	0.52	100.0	7.4	--	合格

表2 更昔洛韦氯化钠注射液加速试验结果

试验时间 编号	(月)	性 状	更昔洛	有关物质	氯化钠	PH 值	内毒素	不溶性
			韦含量 (%)		含量 (%)			微粒
009	0	无色澄明液体	98.66	0.48	100.7	7.7	--	合格
	3	无色澄明液体	100.71	0.48	99.5	7.5	--	合格
	5	无色澄明液体	99.47	0.49	100.1	7.5	--	合格
	6	无色澄明液体	99.58	0.50	100.2	7.6	--	合格
014	0	无色澄明液体	102.91	0.49	99.6	7.6	--	合格
	3	无色澄明液体	100.44	0.48	98.1	7.6	--	合格
	4	无色澄明液体	100.27	0.49	100.1	7.6	--	合格
	5	无色澄明液体	100.01	0.50	100.2	7.5	--	合格
015	0	无色澄明液体	103.79	0.48	101.8	7.5	--	合格
	3	无色澄明液体	100.82	0.48	98.7	7.5	--	合格
	5	无色澄明液体	100.83	0.49	99.6	7.5	--	合格
	6	无色澄明液体	100.50	0.51	100.3	7.4	--	合格

更昔洛韦氯化钠注射液对豚鼠过敏性试验

一、试验目的:

观察更昔洛韦氯化钠注射液经过全身给药对豚鼠引起的过敏反应。

二、试验材料:

1、受试药物: 更昔洛韦氯化钠注射液, 规格(1): 250ml:250mg, 编号 10; 规格(2): 100ml:50mg, 批号 13; 由武汉华龙生物制药有限公司提供; 试验设规格(1)为高剂量(H)组, 规格(2)为低剂量(L)组; 试验时均使用原液。

2、对照品:

溶剂对照物: 0.9%氯化钠注射液。

阳性对照物: 50%蛋清溶液。

3、动物: 豚鼠 24 只, 体重 220~350g, 雌雄兼用, 由湖北省医学科学院实验动物中心提供。动物合格证号: 19-0010。动物自由进食, 饮水, 试验前一周购进, 实验室温度 15~18℃, 相对湿度 60~70%。

三、试验方法:

取上述豚鼠, 称其体重, 按性别、体重将动物随机分为 4 组, 每组 6 只。更昔洛韦氯化钠注射液设 1mg/ml、0.5mg/ml 高低 2 个浓度剂量组; 另设溶剂对照组和阳性对照组。隔日注射, 每只豚鼠分别腹腔注射 0.5ml/次, 共 3 次。在首次注射后的第 14 天和 21 天, 每组取 3 只豚鼠, 分别静脉注射不同浓度的更昔洛韦注射液、0.9%氯化钠注射液和 50%蛋清溶液 2ml/只进行攻击。

四、观察指标:

腹腔致敏给药后观察 1 小时, 静脉攻击给药后观察 1 小时。观察结果按豚鼠过敏反应级数来判断受试物是否合格, 反应级数达 2 级以上 (包括 2 级), 认为该受试物不合格 (见表 1)。

表 1 豚鼠过敏反应级数表

反应级数	反应症状
0	无明显反应
1	只有轻微抓鼻、颤抖或竖毛
2	有几次咳嗽、抓鼻、颤抖或竖毛
3	多次或连续咳嗽、伴有呼吸困难或痉挛、抽搐等
4	痉挛、抽搐、大小便失禁、休克死亡

五、试验结果:

1、一般观察: 更昔洛韦氯化钠注射液高、低 2 个剂量组、0.9%氯化钠注射液组和 50%蛋清溶液组致敏给药后均无明显异常反应。

2、攻击试验:

阴性对照组在首次致敏后第 14 天、低 21 天攻击后观察未见抓鼻、颤抖或竖毛等过敏反应, 活动正常。反应级数均为 0 级。

更昔洛韦氯化钠注射液 H 组在第 14 天攻击后, 活动正常, 未见抓鼻、颤抖或竖毛等过敏反应, 反应级数为 0 级。第 21 天攻击后, 有两只豚鼠

出现轻微抓鼻现象,反应级数为1级,另一只活动正常,为0级。

更昔洛韦氯化钠注射液L组在第14天攻击后,两只活动正常,反应级数为0级,一只出现轻微抓鼻现象,为1级;第21天攻击后,3只均活动正常,反应级数为0级。

阳性对照组在第14天豚鼠静脉注射50%蛋清溶液2ml/只后,即出现痉挛、抽搐,约2分钟后全部死亡;在第21天,当注射至0.5~0.8ml时就出现上述情况。阳性对照组6只豚鼠全部死亡。反应级数为4级。

六、结论:

更昔洛韦氯化钠注射液给药后对豚鼠无明显过敏反应。阳性对照组50%蛋清溶液对豚鼠有很强的过敏反应,攻击试验能是全部动物致死。

更昔洛韦氯化钠注射液体外溶血试验

一、试验目的:

观察更昔洛韦氯化钠注射液对家兔红细胞有无溶血和凝聚作用。

二、试验材料:

1、受试药物:更昔洛韦氯化钠注射液,规格(1):250ml:250mg编号10;规格(2):100ml:50mg,编号13;由武汉华龙生物制药有限公司提供;试验设规格(1)为高剂量(H)组,规格(2)为低剂量(L)组;试验时均使用原液。

2、对照物:

阴性对照物:0.9%氯化钠注射液

阳性对照物:蒸馏水

3、2%红细胞混悬液的制备

由健康白家兔心脏刺穿采血20ml,放入盛有无菌玻璃珠的三角瓶中,用玻璃板搅动血液,除去纤维蛋白,使成脱纤血液。加入10倍量的0.9%氯化钠注射液,摇匀,离心,除去上清液,沉淀的红细胞再用0.9%氯化钠注射液如法洗涤2-3次,至上清液不显红色为止。将所得红血球用0.9%的氯化钠注射液配成2%的混悬液,供试验用。

三、试验方法:

取试管12支,按下表配比量依次加入2%红细胞混悬液和0.9%氯化钠注射液,混匀后,于37℃恒温水浴30分钟,然后分别加入不同量不同

浓度的药液: 1-5 号管分别加入 1mg/ml 的药液 0.5ml、0.4ml、0.3ml、0.2ml、0.1ml 作为 H 组, 6 号管加入 0.9%氯化钠注射液 2.5ml 作为阴性对照管, 7 号管加入蒸馏水 2.5ml 作为阳性对照管, 8-12 号管分别加入 0.5ml、0.4ml、0.3ml、0.2ml、0.1ml 作为 L 组, 使各管最终体积均为 5ml, 轻轻摇匀, 置 37℃ 恒温箱中保温, 分别于不同时间观察溶血情况。如溶液呈透明红色, 即表示溶血。如溶液中有棕红色絮状沉淀, 则表示有红细胞凝聚作用。

四、试验结果:

在规定时间内观察, 1-6 号管和 8-12 号管上层液体无色透明, 红细胞逐渐下沉, 第 7 号管液体呈红色透明, 各管均无棕红色絮状沉淀。结果见表 1。

表 1 更昔洛韦氯化钠注射液溶血试验												
管号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2%红细胞混悬液 (ml)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
无均 0.9%氯化钠注射液 (ml)	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	0	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4
蒸馏水 (ml)	0	0	0	0	0	0	2.5	0	0	0	0	0
供试药液 (ml)	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0	0	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1
溶血情况	0.25h	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	0.5h	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	0.75h	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	1.0h	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	2.0h	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	3.0h	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	4.0h	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

注: “-” 不溶血 “+” 溶血

五、结论

更昔洛韦氯化钠注射液在 1mg/ml、0.5mg/ml 两个浓度下各 0.5ml 在 4 小时内对红细胞均不产生溶血和凝聚作用。一般以 0.3ml 注射液 (第 3 管、第 10 管) 在 2 小时内对红细胞不产生溶血为基准。故结果表明该两个规格的更昔洛韦氯化钠注射液可供注射用。

更昔洛韦氯化钠注射液家兔耳静脉刺激试验

一、试验目的:

观察更昔洛韦氯化钠注射液多次静脉注射给药对家兔耳静脉刺激反应。

二、试验材料:

1、受试药物: 更昔洛韦氯化钠注射液, 规格(1): 250mg:250ml, 编号 10; 规格(2): 50mg:100ml, 编号 13; 由武汉华龙生物制药有限公司提供; 试验设规格(1)为高剂量(H)组, 规格(2)为低剂量(L)组; 试验时均使用原液。

2、对照品 溶剂对照: 0.9%氯化钠注射液, 规格: 10ml/只, 由武汉爱民制药厂生产。

3、动物:

大耳白家兔, 体重 2.5~2.7kg, 雌雄兼用, 由湖北省医学科学院实验动物中心提供, 合格证号: 鄂医动字第 19-009。单笼饲养, 自由进食、饮水, 实验前一周购进。实验室温度 15~18℃, 湿度 60~70%。

三、方法与结果:

取前述动物, 分二组, 每组 4 只, 分别作为高剂量(H)组和低剂量(L)组。每只家兔右侧耳静脉注射更昔洛韦氯化钠注射液, 左侧注射 0.9%氯化钠注射液, 注射体积同为 10ml/只; 模拟临床药用速度, 慢速注射, 2ml/min。一日一次, 连续给药时间为 5 天, 每日给药前和给药后观察 1 小时, 末次给药后观察 24 小时内刺激情况, 然后将动物处死, 用手术剪剪下兔耳缘静脉近心端部分, 用 10%福尔马林固定, 做病理组织切片检查。结果表明: 更昔洛韦氯化钠注射液连续给药 5 天, 血管未见明显异常改变, 无坏死或组织变性反应。

四、结论:

更昔洛韦氯化钠注射液高、低两个剂量连续静脉注射 5 天, 8 只家兔均未见血管异常改变, 病理切片显示为正常血管组织。

在上述实验条件下, 结果表明: 更昔洛韦氯化钠注射液对家兔静脉给药无明显刺激。